

GROEIEND INZICHT IN GROEI

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

GROEIEND INZICHT IN GROEI

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt
van bijzonder hoogleraar in het Erasmus MC
- faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam -
vanwege de Nederlandse Groeistichting, met de leeropdracht
Groeï en ontwikkeling van het kind
op 9 juni 2006

door

ANITA HOKKEN- KOELEGA

ISBN 90-77906-27-4

© Anita Hokken- Koelega, oratiereeks Erasmus MC
9 juni 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912^j.
Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de
Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Nederlandse Groeistichting,
Dear friends,
Zeergewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

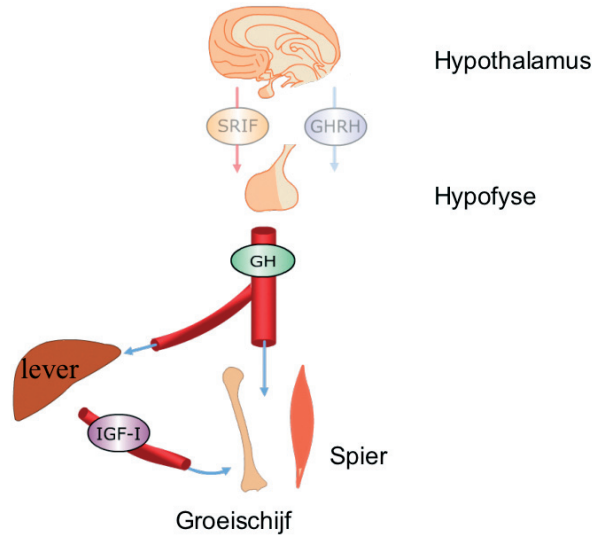
Kinderen groeien, vanaf het prilste begin. We vinden het heel gewoon dat kinderen groeien. De meeste ouders staan er nauwelijks bij stil. Elk jaar moeten er grotere schoenen en kleren worden gekocht, dat hoort er bij als je kinderen hebt. Pas als er geen nieuwe kleren nodig zijn, valt op dat een kind te klein blijft. Tijdens deze openbare les wil ik graag duidelijk maken dat groeien niet vanzelfsprekend is maar onderdeel van een ingenieus proces. Dat het wonderlijk is dat het meestal goed gaat en dat verminderde groei vele oorzaken en zowel directe als mogelijk ook lange-termijn gevolgen kan hebben.

Mijn interesse in de *regulatie van groei* en de *rol van hormonen tijdens acute en chronische ziekten* is ontstaan tijdens de jaren waarin ik als kinderarts werkte in een groot Afrikaans ziekenhuis. Bij veel Afrikaanse kinderen was er een zelfde patroon zichtbaar, ondanks een goed primary health care systeem. Blakend gezond op de leeftijd van 6 maanden als ze nog volledige borstvoeding kregen, kwashiorkor vanaf de leeftijd van 1,5 jaar ten gevolge van eiwitgebrek als de borstvoeding was gestopt. Vanaf de leeftijd van 2-2,5 jaar marasmus, zware ondervoeding door gebrek aan alle voedingsstoffen. Na het stoppen van de borstvoeding kregen de kinderen allerlei ziekten zoals darmziekten, tbc en verminderde ook hun groei. U zult zeggen, logisch, ze kregen ook onvoldoende voeding. Opvallend was echter dat de ondervoede kinderen snel doodgingen als wij hen goede voeding gaven. We probeerden allerlei voedingsregimes, maar in feite kon je de kinderen beter laten hongeren en eerst de onderliggende ziekten behandelen. Het leek wel of ze een nieuw evenwicht hadden gevonden dat door "goede" voeding werd verstoord. Sommige kinderen overleden ongeacht welke medicatie of voeding werd gegeven, zij hadden een "point of no return" bereikt. Waarom???

Waardoor groeien kinderen?

Groei wordt gestimuleerd door groeihormoon en groeifactoren. Vanuit de hypothalamus in de hersenen wordt regelmatig een signaal afgegeven aan de groeihormoon producerende cellen in de hypofyse dat er groeihormoon (GH) moet worden afgegeven aan het bloed (Figuur 1)¹. GH stimuleert vervolgens in de lever de

GH/IGF-I as



Figuur 1.

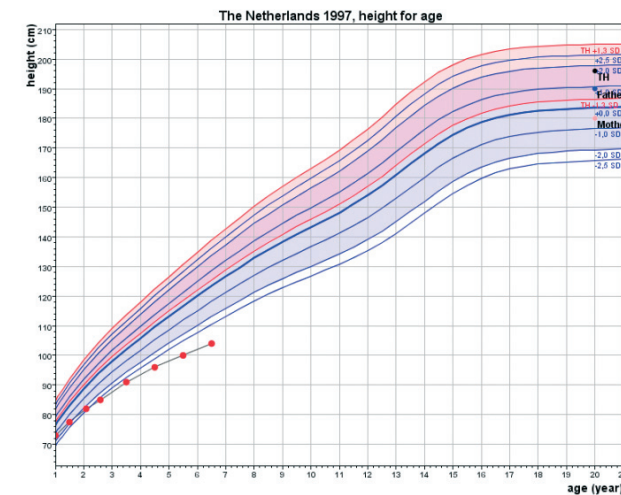
vorming van het zogenaamde Insulin-like Growth Factor -I (IGF-I), een belangrijke groeifactor die de groei van vele weefsels stimuleert, waaronder die van de spieren en de groeischijven in de botten. In de lever wordt onder invloed van GH ook een eiwit gemaakt dat aan het IGF-I bindt. Dit IGF-bindend eiwit dient als transporteiwit van het IGF-I in het bloed. Daarnaast heeft GH zelf ook een stimulerend effect op de groei van vele weefsels. Als de GH en IGF-I spiegels in het bloed voldoende hoog zijn, wordt aan de hypothalamus doorgegeven dat de hypofyse minder GH hoeft uit te scheiden. Andersom zal de hypofyse juist gestimuleerd worden indien de GH en IGF-I spiegels in het bloed te laag worden. In vrijwel alle botten van kinderen bevinden zich de zogenaamde groeischijven. Onder invloed van GH en IGF-I worden nieuwe cellen in de groeischijf omgezet in bot, waardoor de botten steeds iets langer worden en de kinderen dus groeien. Aan het eind van de puberteit, rond de leeftijd van 15 jaar bij het meisje en 16 jaar bij de jongen, gaan de groeischijven verbenen en kan er dus geen groei meer plaats vinden, de volwassen lengte is dan bereikt.

Er zijn toenemend aanwijzingen dat GH en IGF-I ook de opbouw van vele andere weefsels, zoals spieren, organen, hersenen, stimuleren. Inmiddels is ook bekend dat verschillende exogene factoren zoals ondervoeding, bepaalde ziekten en medicijnen invloed hebben op de GH/IGF-I as en daardoor op de groei van een kind.

Wanneer is er sprake van een groeistoornis?

Om dat te kunnen beoordelen worden de lengte en het gewicht van een kind vergeleken met die van gezonde leeftijdsgenootjes. Elke ± 15 jaar worden in Nederland nieuwe groeicurven van gezonde kinderen gemaakt, de zogenaamde Nederlandse groeicurven². Er zijn o.a. curven voor lengte, gewicht, schedelomtrek. In principe groeit elk kind volgens zijn of haar "groeilijn". Vooral als de groei van een kind gaat afwijken van de eigen groeilijn, is er sprake van een afwijkende groei (Figuur 2).

Afwijkende groeicurve van een jongen



Figuur 2.

Sommige kinderen zijn al vanaf de geboorte te klein of juist erg groot. Dit heeft ook met de lengte van de ouders te maken. Te kleine lengte is gedefinieerd als een lengte onder de onderste groeilijn van de normale groeicurve (2.3% percentiel lijn). Daarnaast zijn er ook curven van de groei vóór de geboorte. Zo is te bepalen of een baby vóór de geboorte normaal of afwijkend groeit³.

Is te klein zijn een probleem?

Een groeiafbuiging wijst op een onderliggende stoornis zoals een tekort aan GH, afwijkende botgroei of een ernstige ziekte. Soms wordt er geen oorzaak gevonden. Te klein zijn zonder groeiafbuiging kan passen bij een familiale kleine lengte, waarbij de andere familieleden ook klein zijn.

Een te kleine lengte gaat gepaard met allerlei praktische problemen omdat de maatschappij niet berekend is op mensen met een te kleine lengte, en dus moet meubilair worden aangepast, zijn treden te hoog, auto's te groot, passende kleding en schoenen altijd ver onder het leeftijdsniveau. Bovendien worden te kleine kinderen veel gepest, aan kapstokken gehangen, of juist als mascotte rondgedragen. Vaak gaan te kleine kinderen zich als clown gedragen of worden ze juist snel agressief of tonen macho gedrag waarbij ze gevaarlijke stunts verrichten. Te kleine volwassenen worden vaak als geestelijk minderwaardig gezien, hebben minder kansen op de arbeidsmarkt en om een partner te vinden. Groeihormoonbehandeling is van groot belang voor te kleine kinderen met een tekort aan groeihormoon. Het is hun enige kans om groter te worden. Echter, alvorens kan worden aangenomen dat een kind met een bepaalde groeistoornis zonder een tekort aan GH, beter zal gaan groeien door GH-behandeling, moet eerst uit wetenschappelijk onderzoek gebleken zijn dat GH-behandeling voor die bepaalde groeistoornis effectief en veilig is. Dit is in de afgelopen jaren aangetoond voor meisjes met Turner syndroom, kinderen met nierfalen, kinderen met Prader Willi syndroom en te klein geboren kinderen die na de geboorte veel te klein blijven.

Onderzoek naar oorzaken en behandeling van groeistoornissen bij kinderen

Vanuit het Sophia Kinderziekenhuis en de Nederlandse Groeistichting is en wordt veel onderzoek verricht naar de oorzaken en behandeling van groeistoornissen bij kinderen. Nederland is internationaal bekend vanwege de lange-termijn multicenter studies waarbij vanuit 1 centrum de studie wordt gecoördineerd en uitgevoerd, in samenwerking met de kinderartsen in het land. Daarbij reist een arts-onderzoeker/promovendus samen met een research verpleegkundige naar alle centra in Nederland en onderzoekt de deelnemende kinderen in hun eigen ziekenhuis. Alle metingen worden jarenlang door dezelfde personen verricht, alle bepalingen en analyses worden centraal gedaan, waardoor meetvariëaties beperkt blijven. Tevens werd en wordt onderzocht of toedienen van een dagelijks onderhuidse injectie met biosynthetisch groeihormoon effectief en veilig is, ook op de lange-termijn.

De meeste studies evalueren groei in cm's en de veiligheid tijdens GH-behandeling. Hoewel dat voor de kinderen uitermate belangrijk is, wil ik u nu graag laten zien dat we veel meer kunnen leren van groeistoornissen en het GH/IGF-I systeem en dat GH-behandeling in veel gevallen verder gaat dan een toename in aantal cm's per jaar

Chronische ziekten en medicatie

Uit het Nederlandse onderzoek bleek dat kinderen met een zeer slechte nierfunctie door chronische nierziekte niet slecht groeien door een tekort aan GH of IGF-I maar door een teveel aan IGF-bindende eiwitten in het bloed waardoor er te weinig vrij IGF-I voor de weefsels beschikbaar komt⁴. Kinderen met nierfalen, zeker indien zij worden gedialyseerd hebben door hun ziekte een matige tot slechte conditie. Voor een deel zijn zij te vergelijken met de ondervoede kinderen in Afrika. Tot ieders verbazing gingen de kinderen tijdens de GH-behandeling goed groeien. Door GH steeg het IGF-I gehalte in het bloed significant en daalden de bindende eiwitten in het bloed, waardoor er meer werkzaam IGF-I beschikbaar kwam. De GH-behandeling bleek ook op de lange termijn veilig te zijn. Naast een verbeterde groei werd gevonden dat de spierontwikkeling normaliseerde, de haren en nagels weer gingen groeien en de kinderen op een normale leeftijd in de puberteit kwamen. Slechte groei door nierinsufficiëntie is nu een officiële indicatie voor GH-behandeling.

Ook kinderen met slechte groei na een niertransplantatie bleken normale GH en IGF-I spiegels te hebben. Zij gebruiken prednison om te voorkomen dat hun donornier wordt afgestoten. Prednison induceert echter ook hogere spiegels van IGF-bindende eiwitten, waardoor ook bij deze kinderen te weinig vrij IGF-I voor de weefsels beschikbaar is. Tijdens GH-behandeling gingen de getransplanteerde kinderen weer groeien en op de lange-termijn bleek GH ook voor deze kinderen veilig te zijn, ook voor hun kostbare donornier. De studies werden verricht in samenwerking met de Nederlandse kinderarts-nefrologen. Elly van Brakel en later Anneke Saarloos waren er als research-verpleegkundigen bij betrokken.

De studies lieten zien dat het groeiproces door een chronische ziekte of door medicamenten negatief kan worden beïnvloed zonder dat er afwijkingen in de GH of IGF-I spiegels worden gevonden. Bovendien werd duidelijk dat GH niet alleen groei in cm's stimuleert maar ook opbouwend (anabool) is voor andere weefsels. Op basis van deze positieve resultaten werden vele andere studies gestart om te onderzoeken of ook kinderen met groeistoornissen door andere ziekten of problemen gebaat zouden zijn bij GH-behandeling.

Acuut levensbedreigende ziekten bij kinderen

In 2000 werd ik door de kinderartsen van de intensive care benaderd met de vraag of ik GH kon regelen om kinderen met acute ernstige ziekte op de intensive care te behandelen. De achterliggende gedachte was dat GH als "opbouwend" hormoon de slechte conditie van de kinderen positief zou kunnen beïnvloeden. Er werd al een grote studie verricht naar de effecten van GH-behandeling bij ernstig zieke volwassenen. Gelukkig besloten we eerst te onderzoeken of en zo ja hoe het hormonale systeem tijdens acute ziekte bij kinderen verstoord was. Uit onderzoek in samenwerking met Dr. Koen Joosten, kinderarts-intensivist, werd duidelijk dat de hormonale systemen

bij kinderen met levensbedreigende (meningococci) sepsische shock ernstig verstoord zijn⁵. Bij opname op de intensive care hadden de kinderen die zouden gaan overlijden vrijwel allen een bijnierinsufficiëntie, afwijkende schildklierhormoon spiegels en absurd hoge groeihormoonspiegels met zeer lage IGF-I spiegels. Op basis van preliminaire resultaten kon al worden geconcludeerd dat toedienen van GH aan acuut zieke kinderen zeker niet aan de orde cq gecontraïndiceerd, is. Tegelijkertijd werd bekend dat toedienen van GH aan volwassenen op de intensive care het overlijden met 40% had doen toenemen. Dr. Marieke den Brinker, arts-onderzoeker/promovendus werkte samen met Marian Maliepaard, research-verpleegkundige en zij beschreef de resultaten in haar proefschrift⁶.

De belangrijkste conclusies waren: 1) toenemend verlies van bijnierfunctie naarmate het kind ernstiger ziek is, sterk gerelateerd aan interleukine-6 (IL-6) spiegels, 2) toedienen van ethomidaat tijdens acute intubatie resulteert in een sterk verhoogde kans op bijnierinsufficiëntie, dus moet liefst worden vermeden of worden gecombineerd met glucocorticoid medicatie, 3) de schildklier-as is sterk gestoord waarbij alle kinderen het zogenaamde euthyroid sick syndrome hadden behalve degenen die overleden, 4) hogere GH spiegels naarmate het kind ernstiger ziek is, en tegelijkertijd juist lagere IGF-I en vrij IGF-I spiegels, wijzend op een beeld van "GH ongevoeligheid". Het GH bleek bioactief en ook het GH-bindend eiwit, het extracellulaire deel van de GH receptor, bleek normaal. Dus er lijkt sprake te zijn van een post-GH-receptor stoornis, 5) het IGF-bindend eiwit-3 (IGFBP-3) is in het bloed sterk verlaagd, terwijl het IGFBP-1 juist zeer sterk verhoogd is. IGFBP-1 en IL-6 waren de belangrijkste voorspellers van overlijden.

Uit deze studiegegevens kan worden geconcludeerd dat alle hormonale systemen tijdens acute ziekte bij kinderen actief betrokken zijn bij het ziekteproces. Met name de bijnieras en de GH/IGF-I as spelen een belangrijke rol in het verloop van de ziekte en de uitkomst. Op basis van de studieresultaten zijn de richtlijnen voor de opvang van het acuut sepsische kind internationaal veranderd.

Sinds enige tijd verrichten we onderzoek bij kinderen met stress zonder infectie, zoals tijdens en na open hart chirurgie, waarbij wordt samengewerkt met Prof. Ad Bogers, afdeling cardiochirurgie.

In de komende jaren ligt de uitdaging in onderzoek naar de precieze werkingsmechanismen op weefselniveau tijdens acute ziekte bij kinderen, naar interacties tussen de hormonale systemen, met name met de GH/IGF-I as, en de immunologische (afweer) systemen. Tevens dient genetisch onderzoek plaats te vinden om in de toekomst risicogroepen te kunnen identificeren. Vanwege de beperkingen van patiëntgebonden onderzoek bij deze ernstig zieke kinderen dient basaal onderzoek te worden opgezet waarin hormonale en immunologische reacties op acute ziekte en stress kunnen worden nagebootst. Tijdens ernstige sepsische shock lijkt gebrek aan substraat (voedingsstoffen) voor de lichaamscellen een cruciaal probleem te zijn, dat leidt tot celverval en dood. Dus ook op dit vlak, verbetering van de substraatvoorziening van de cellen, zullen studies worden verricht.

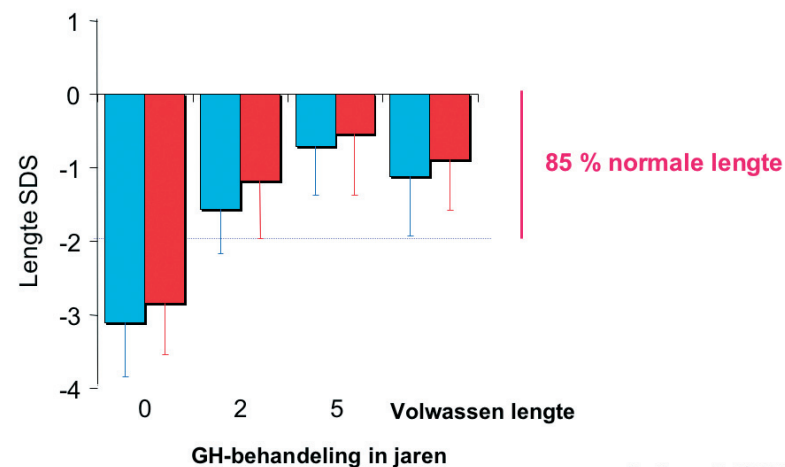
Deze vervolgstudies moeten ons leren welke mechanismen in werking treden tijdens acute ziekte of operatie bij kinderen, wat de voorspellende waarde is van bepaalde diagnostiek en in het algemeen hoe we de behandeling en zorg voor het ernstig zieke kind verder kunnen verbeteren.

Kinderen die te klein waren bij de geboorte (SGA)

Onderzoek toonde aan dat 85-90% van de te klein geboren kinderen, small for gestational age (SGA) kinderen, na de geboorte inhaalgroei laat zien tot een lengte boven de onderste lijn in de groeicurve, de -2 standaard deviatie score (SDS). Tien procent van hen zal altijd te klein blijven⁷. Deze kinderen bleken in 25-60% vrij lage tot lage GH en IGF-I spiegels in het bloed te hebben⁸. Daarom werd in 1991 een multicenter studie gestart om te evalueren of GH-behandeling de groei zou verbeteren en veilig zou zijn. Inmiddels weten we dat 85% van de GH-behandelde kinderen een normale volwassen lengte heeft bereikt en 99% een lengte die vergelijkbaar is met die van hun ouders (Figuur 3)⁹⁻¹¹.

Op basis van de resultaten kon worden geconcludeerd dat GH-behandeling voor te kleine SGA kinderen effectief en veilig is. Te kleine lengte na SGA is nu wereldwijd een indicatie voor GH-behandeling geworden.

Effecten van GH-behandeling

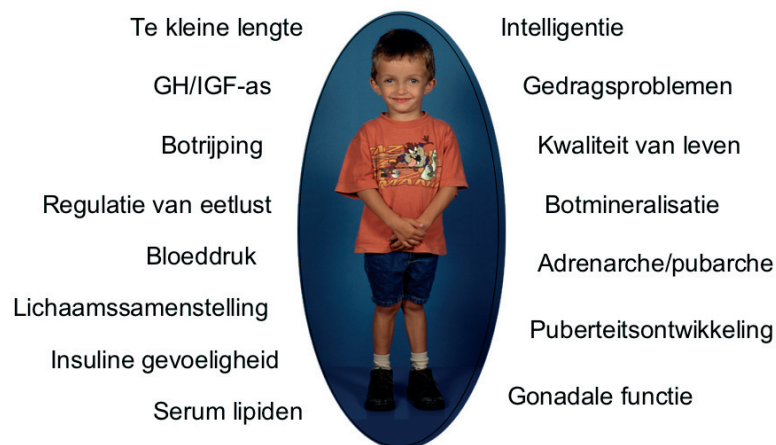


Van Pareren Y, JCEM 2003

Figuur 3. ■ = 1 mg GH/m² lichaamsoppervlak/dag ■ = 2 mg GH/m² lichaamsoppervlak/dag

Na de eerste studie werden nog 2 multicenter studies gestart om de gevolgen van intrauteriene groeivertraging op de ontwikkeling van diverse organen, de puberteitsontwikkeling, vruchtbaarheid, gedrag en intelligentie en eventuele risico factoren voor ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 (suikerziekte) en hart-en vaatziekten op latere leeftijd te evalueren, alsmede de effecten van GH-behandeling daarop^{12,13}. Inmiddels zijn al vele aspecten bij SGA kinderen bestudeerd (Figuur 4).

Onderzochte gebieden bij te kleine SGA kinderen



Figuur 4.

GH- behandeling bleek naast een groeibevorderend effect op vele andere aspecten een positieve invloed te hebben, zoals een betere eetlust en spierontwikkeling, lagere bloeddruk, daling van vetspiegels in het bloed en zelfs een betere psychomotorie ontwikkeling. Alleen nam de insuline- gevoeligheid tijdens de behandeling nog verder af, weliswaar met herstel na het stoppen van GH.

In de loop der jaren viel op dat te kleine SGA kinderen een aantal specifieke kenmerken vertonen. Zij hebben opvallend weinig eetlust, zijn erg tener, hebben gemiddeld een lager IQ, meer hyperactiviteit en concentratiestoornissen (ADHD), meer ontwikkelingsproblemen, een ander tempo van rijping van hun groeischijven, en zij komen ondanks hun te kleine lengte relatief vroeg in de puberteit. Kortom, zij lijken anders geprogrammeerd te zijn dan andere kinderen, hetgeen mogelijk verband houdt met de prenatale (voor de geboorte) groeistoornis die zij doormaakten (Figuur 5).

Andere programmering in SGA kinderen?

Om dit enigszins te kunnen begrijpen moeten we terug naar het begin van het leven:

Vrijwel elk levend individu heeft 46 chromosomen, 44 gewone en 2 geslachts-chromosomen. Op de chromosomen liggen de genen. Deze genen bevatten de informatie die uiteindelijk de kenmerken van een individu bepalen, zoals de streepjescode het juiste product aangeeft in de supermarkt (Figuur 6). Met het samenkomen van eicel

Andere programmering bij SGA kinderen?



Figuur 5.

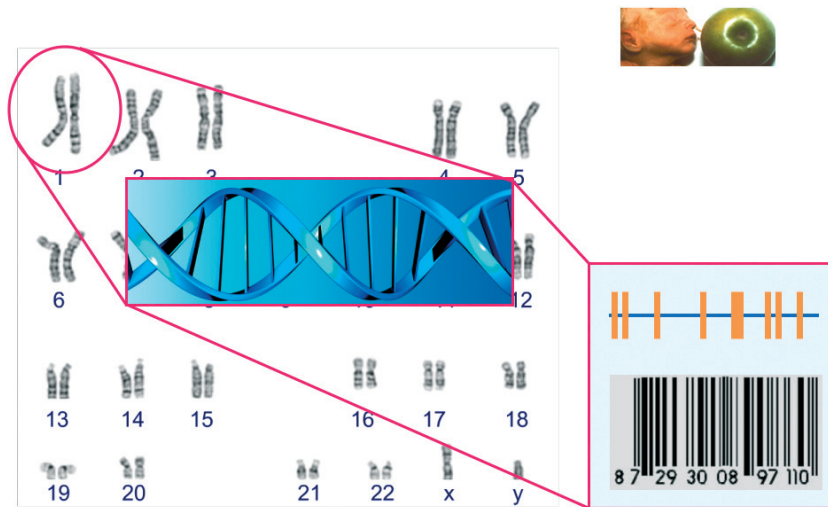
en zaadcel, de conceptie, komen de genen van moeder en vader samen, waarna de combinatie van genen zorgt voor de ontwikkeling en groei van een nieuw individu.

Aan het begin van de embryonale ontwikkeling zullen de zogenaamde stamcellen differentiëren in verschillende soorten cellen (hartcellen, niercellen etc). Tijdens die differentiatie fase worden waarschijnlijk ook de regulatiemechanismen ingesteld die nodig zijn om de huishouding van het individu te regelen. Nadat de differentiatie (vorming en uitrijping van verschillende type cellen) is afgerond zal vooral het aantal cellen toenemen, het individu gaat dan snel groeien. Dit vindt vooral in de 2^e helft van de zwangerschap plaats. In de laatste 3 maanden van de zwangerschap groeit het kind snel, de maximale groeisnelheid stijgt tot 150 cm per jaar. De puberteitsspurts is daarmee vergeleken klein.

Dit betekent ook dat er in de ontwikkeling van het ongeboren kind perioden

zijn waarin het erg kwetsbaar is. In het begin van de zwangerschap zal een storing, bijvoorbeeld door een infectie van moeder, de differentiatie van cellen en eventueel ook de programmering van een kind verstoren, met als mogelijk gevolg een aangeboren afwijking of een stoornis in de regulatie in organen of regulatie van processen in het lichaam. Aan het eind van de zwangerschap zal een storing vooral invloed hebben op de groei: 1 dag niet groeien heeft dan grote gevolgen voor de grootte van het kind.

Genetische variaties in te klein geboren (SGA) kinderen



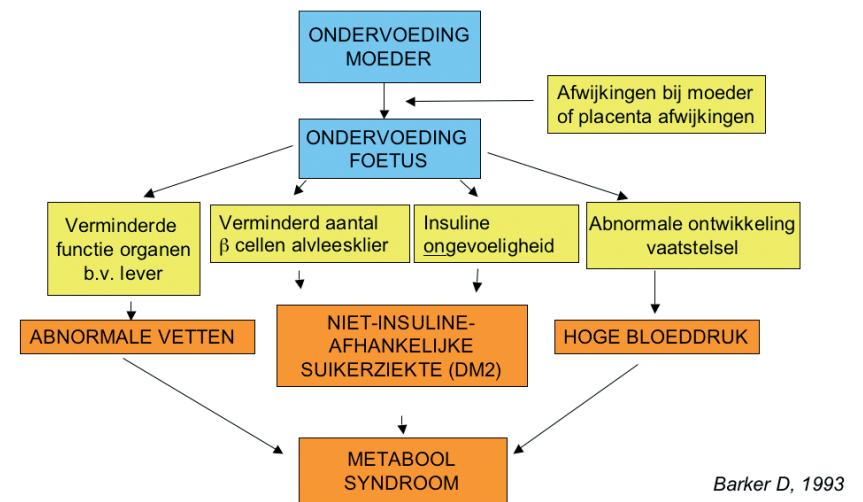
Figuur 6.

Uit dieronderzoek weten we dat bijvoorbeeld ondervoeding van de moeder in een vrij vroeg stadium van de zwangerschap resulteert in een ernstige groeistoornis die ook na hervatten van voldoende voeding niet meer volledig herstelt. Als dezelfde ondervoeding in een later stadium plaatsvindt zal er ook een groeistoornis optreden, maar die zal compleet herstellen wanneer de ondervoeding stopt. Er lijkt dus ook sprake van zogenaamde critical windows: stoornissen hebben alleen lange-termijn gevolgen als zij op een specifiek tijdstip plaatsvinden.

Zo is het voorstelbaar dat ongunstige omstandigheden tijdens de zwangerschap, afhankelijk van het tijdstip, de ernst en het type, leiden tot veranderingen in bepaalde organen, in bepaalde regulatie- mechanismen en in de groeipotentie van het ongeboren kind waardoor er op latere leeftijd specifieke en definitieve veranderingen optreden. Bij de mens weten we daar nog vrijwel niets van.

Daarnaast is het zeer wel mogelijk dat kleine foutjes in bepaalde genen, de zogenaamde genetische variaties (polymorfismen), van invloed zijn op zowel de prenatale (voor de geboorte) als de postnatale (na de geboorte) ontwikkeling en ook op latere leeftijd gevolgen hebben voor het optreden van allerlei ziekten. Bij de mens is daarvan nog vrijwel niets bekend. Belangrijke vraag is dus of ziekten als diabetes mellitus type II (suikerziekte op latere leeftijd) en hart-en vaatziekten worden

Invloed van omgeving op programmering vóór de geboorte en gevolgen voor later (hypothese)



Figuur7..

veroorzaakt door genetische variaties in het individu of door externe invloeden op het individu vóór of na de geboorte. Meest waarschijnlijk is dat individuen een genetische aanleg hebben die in combinatie met bepaalde omstandigheden vóór de geboorte en/of in de eerste jaren na de geboorte kan resulteren in een verhoogde kans op een bepaalde ziekte.

Tegelijkertijd met onze observaties bij SGA kinderen werden er in grote bevolkingsonderzoeken associaties gevonden tussen het optreden diabetes mellitus type 2 (suikerziekte op latere leeftijd) en hart-en vaatziekten enerzijds en een lager geboortegewicht anderzijds. Barker stelde dat ondervoeding van de moeder (=externe invloed) leidt tot een groei- en ontwikkelingsstoornis van het ongeboren kind, met als gevolg een andere programmering en daardoor een verhoogde kans op diabetes type II

en hart-en vaatziekten (Figuur 7)|¹⁴. Deze hypothese heeft geleid tot vele speculaties en studies, en ook tot persberichten met waarschuwingen dat SGA geboren kinderen een vergroot risico zouden hebben op allerlei ouderdomsziekten op vrij jonge leeftijd. Zelfs Story had een artikel met de titel: "Gezond in de buik, als 50-er puik". Dit zou betekenen dat iedereen al voor de geboorte geprogrammeerd is om bepaalde ziekten wel of niet te krijgen. Sporten en goede voeding om ziekten te voorkomen zouden in dat geval slechts een marginale rol spelen. Het is zeer de vraag of deze hypothese waar is, want ondervoeding komt in de Westerse wereld vrijwel niet voor en prenatale groeivertraging wel. Bovendien betekent het tegelijkertijd voorkomen van 2 gebeurtenissen nog niet dat ze een oorzakelijk verband hebben.

Studies naar oorzaken en lange-termijn gevolgen van verschillende groeipatronen

Op dit moment zijn er dus een aantal belangrijke vragen: bepalen externe factoren in de prenatale of vroeg postnatale fase en/of een vaststaande genetische aanleg de ontwikkeling van DM type II en hart-en vaatziekten en zo ja, in hoeverre. Is het mogelijk om preventieve maatregelen te ontwikkelen? Is therapeutische interventie gewenst en mogelijk?

Gezien onze jarenlange ervaring met grote groepen SGA geboren kinderen, verwachten wij door een aantal aanvullende onderzoeken antwoorden op die vragen te vinden:

■ ASPASIA studie

In de ASPASIA studie wordt onderzoek verricht naar het voorkomen van risicofactoren voor DM type II bij groepen jong volwassenen die verschillende prenatale en postnatale groeipatronen hebben gehad. In een vervolgstudie wordt onderzoek verricht naar o.a. risicofactoren voor hart-en vaatziekten bij pubers en jong volwassenen. Preliminair gegevens laten zien dat SGA geboren jong volwassenen, ongeacht hun volwassen lengte, geen verhoogd risico op DM type II hebben ten opzichte van hun leeftijdsgenoten. Een verhoogd risico wordt voornamelijk bepaald door een grotere hoeveelheid lichaamsvet, vooral meer buikvet. In de komende jaren zullen deze studies veel inzicht geven in de belangrijkste determinanten van verschillende ziekten.

■ FOLLOW-UP studie

Tevens wordt in een lange-termijn follow-up studie onderzocht of de SGA jongeren die als kind jarenlang met GH werden behandeld een verhoogd risico op DM type II en hart-en vaatziekten hebben. De eerste resultaten tonen dat zij 6,5 jaar na het stoppen van de GH-behandeling, geen verhoogd risico op DM type II hebben ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten en onbehandelde SGA jongeren die altijd klein zijn gebleven.

Bij deze studies zijn op dit moment de arts-promovendi Marije van Dijk, Ruben Willemsen en Ralph Leunissen betrokken en de research-verpleegkundigen Joke Dunk, Marian Huijbregtse, Ineke Andringa en tot voor kort ook Margreet Rienstra. Ook werken altijd een aantal studenten mee in de teams. Ik ben zeer erkentelijk voor de goede samenwerking met experts, zoals Prof. Theo Stijnen, Prof. Frank de Jong, Prof. Eric Krenning, Dr. Annemieke Boot, Dr. Manuel Castro Carbez, Dr. A van den Meiracker, Dr. Eric Sijbrands, Dr. Geesje Dallinga-Thé, Dr. Annet van de Elzen, Jopie Sluimer, Toos Stehman en Inge Houwersen.

■ NESTEGG studie

Parallel aan de klinische studies vindt genetisch onderzoek plaats. In samenwerking met Toulouse (Prof. Maithe Tauber), Tübingen (Prof. Michael Ranke) en Londen (Prof. Martin Savage, Prof. Adrian Clark en Dr. Linda Johnston) wordt de North European Study on Genes in Growth (NESTEGG studie) uitgevoerd, waarin grote groepen individuen met verschillende groeipatronen uitgebreid genetisch onderzocht worden. Prof. Cock van Duijn is bij de NESTEGG studie betrokken als genetisch-epidemiologisch adviseur en Mr Emmy van Oosterom heeft de juridische kanten behartigd. Tevens wordt door ons ook genetisch onderzoek in het Erasmus MC verricht, op het gebied van de GH/IGF-I as door arts-onderzoeker/promovendus Wietske Ester, in samenwerking met Dr. André Uitterlinden en Dr. Joyce van Meurs, en op het gebied van de glucocorticoid receptor door kinderarts-onderzoeker/promovendus Erica van den Akker in samenwerking met Prof. Steven Lamberts en Dr. Jan Willem Koper. We verwachten dat deze studies ons veel zullen leren over relaties tussen genetische variaties en prenatale/postnatale groeipatronen en risicofactoren voor DM type II en hart-en vaatziekten.

■ GENERATION R studie

In geval van gedetailleerde, tijdrovende tests zoals verricht in bovengenoemde studies, is het efficiënt om een extreme groep zoals de te klein geboren (SGA) individuen te testen, er van uitgaande dat indien er bij hen niets wordt gevonden dit waarschijnlijk ook niet het geval zal zijn bij minder ernstig aangedane personen. Daarnaast is het ook van belang om individuen binnen het "gewone" spectrum te onderzoeken zoals dit voorkomt in de normale samenleving. De Generation R studie, een Rotterdamse cohort studie bij 9500 zwangeren en hun kind vanaf de 11^e week van de zwangerschap tot in principe de leeftijd van 20 jaar, is uitermate goed geschikt om de invloed van prenatale en postnatale groeipatronen in lengte en gewicht te onderzoeken in relatie tot risicofactoren voor DM type II en hart-en vaatziekten. Deze studie komt voort uit het gedachtegoed van Prof. Henk Visser, emeritus hoogleraar en voormalig hoofd van de Kindergeneeskunde in het Sophia Kinderziekenhuis. Prof. Bert Hofman is projectleider van Generation R. Binnen de Generation R studie werk ik al jaren samen met Dr. Jacqueline Witteman, binnen het gebied "Groeï en ontwikkeling". Daarbij zijn ook de arts-onderzoekers/promovendi Lamise Ay en Miranda Geelhoed betrokken en Dr. V. Jaddoe.

De Generation R studie heeft als doel een betere identificatie van risicogroepen, ontwikkeling van preventieve maatregelen en eventueel vroege behandeling van ziekten en stoornissen. Deze kennis zal vooral belangrijk zijn voor de komende generaties. De Generation R studie zal ook inzicht verschaffen in de groei en gezondheid van allochtone kinderen, hetgeen van groot belang is omdat er op dat gebied nog veel te weinig bekend is.

Nederlandse Groeistichting

In het tweede deel van mijn oratie, wil ik u graag vertellen over de activiteiten van de Nederlandse Groeistichting. Naast mijn functie als kinderarts-endocrinoloog en onderzoeker binnen het Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, ben ik sinds 1997 ook directeur van de Nederlandse Groeistichting (NGS). Sinds vorig jaar augustus ben ik benoemd als bijzonder hoogleraar in het Erasmus MC vanwege de Nederlandse Groeistichting met de leeropdracht "Groeï en Ontwikkeling van het kind".

De NGS bestaat al vele jaren en heeft als doelstelling *"De bevordering van de studie van de groei en de ontwikkeling in het algemeen en van de mens in het bijzonder, alsmede de verwezenlijking van behandeling van groeistoornissen bij de mens"*.

In de afgelopen jaren heeft de NGS vele activiteiten ontwikkeld, is ze zelf "flink gegroeid". Op dit moment werken er zo'n 24 mensen. Al sinds lange tijd werkt de NGS samen met de Nederlandse kinderartsen en kinderarts-endocrinologen, met name met de leden van de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde. De belangrijkste activiteiten van de NGS zijn verdeeld over 3 gebieden (Figuur 8):

- 1) Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen (LRG) en centrale beoordeling van aanvragen van GH-behandeling bij kinderen
- 2) Kenniscentrum: informatie en ondersteuning aan ouders, kinderen en (kinder)artsen
- 3) Wetenschappelijk onderzoek.

Activiteiten van de Nederlandse Groeistichting



Figuur 8.

LRG en centrale beoordeling GH aanvragen bij kinderen

Het eerste gebied betreft de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG) waarin de medische gegevens van alle met groeihormoon behandelde kinderen in Nederland worden geregistreerd. Vóór 1997 was deelname aan de registratie facultatief, sindsdien is het verplicht gesteld door het Ministerie van VWS. Er is in de afgelopen jaren door de medewerkers binnen de NGS, Gladys Zandwijken, Saskia de Vries, Esther de Beus, Lydia Velt-Maalman, Francine Genis, Iris Maatman en Ineke Beukers, veel werk verzet om de database met gegevens van bijna 3000 kinderen zo compleet mogelijk te maken.

Deze database is internationaal uniek vanwege haar gedetailleerde gegevens. Met de gegevens worden allerlei analyses verricht, bijvoorbeeld evaluatie van de lange-termijn effectiviteit en veiligheid van verschillende GH doses, ontwikkelen van predictie modellen teneinde de lange-termijn groei door GH-behandeling voor individuele kinderen te voorspellen. Tevens kunnen verschuivingen in indicatiestelling en de gevolgen daarvan zichtbaar worden gemaakt. Gladys Zandwijken, arts-epidemioloog en Maria de Ridder, biostatisticus, zijn beiden nauw bij deze activiteiten betrokken, mede gezien hun promotie onderzoek. De LRG database is ook belangrijk voor het monitoren van eventuele bijwerkingen van GH-behandeling, dus voor de veiligheid op korte en lange termijn.

Een belangrijke andere activiteit van de NGS is de centrale beoordeling van alle aanvragen van GH-behandeling voor kinderen. De Nederlandse kinderartsen sturen daartoe hun aanvragen naar de NGS, die na de beoordeling een advies afgeeft aan de Zorgverzekeraars. In 2004 werden deze activiteiten van de NGS beoordeeld door het Instituut Beleid en Management in de Gezondheidszorg (iBMG). Het iBMG concludeerde dat "Het huidige systeem (beoordeling via NGS) heeft zowel de kwaliteit als de doelmatigheid van de GH-behandeling verbeterd terwijl het systeem zeer wordt gewaardeerd door zowel de beroepsgroep als de (ouders) van patiënten" en "Het is het eerste bewezen doelmatige systeem in de gezondheidszorg". Voortzetting van het beoordelingssysteem via de NGS is daarom een goed plan.

Kenniscentrum

Het 2^e gebied betreft het verschaffen van informatie over groei in het algemeen, oorzaken van groeistoornissen, alsmede diagnostiek en behandeling ervan. In de loop der jaren heeft de NGS zich ontwikkeld als kenniscentrum voor patiënten, ouders en artsen. Tevens ziet de NGS het als haar taak om ook de samenleving beter te informeren over het belang van een goede groei (in lengte en gewicht) en ontwikkeling van het kind, niet alleen voor nu maar ook met het oog op later.

Website: Via de website worden geïnteresseerden geïnformeerd over de activiteiten van de NGS en de Nederlandse groeistudies (Figuur 9). Dagelijks stellen patiënten,

ouders en kinderen vragen, die vervolgens per e-mail door de medewerkers van de NGS worden beantwoord. Met ingang van 1-6-2006 is de vernieuwde website gereed (www.groeistichting.nl)¹⁵.

NGS als kenniscentrum - voor iedereen

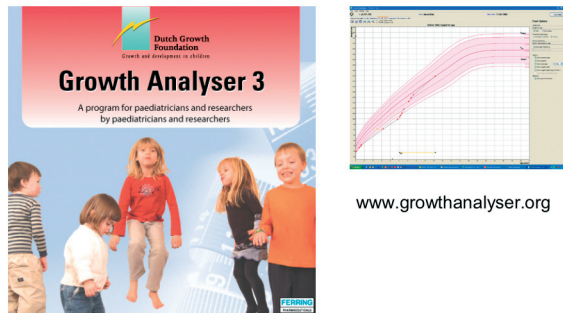


Figuur 9.

Growth Analyser: Teneinde artsen te ondersteunen in het goed en snel analyseren van de groei en ontwikkeling van kinderen wordt sinds 2000 gewerkt aan de zogenaamde Growth Analyser (GA)¹⁶.

In de GA staan alle groeicurven van Nederlandse, Marokkaanse en Turkse kinderen maar ook internationale groeicurven en groeicurven van kinderen met een bepaalde ziekte of handicap zoals Syndroom van Down (Figuur 10). Tevens is er een database programma om gegevens in op te slaan, rekenprogramma's om gemakkelijk groeigegevens te analyseren en adviezen van deskundigen hoe groeidata dienen te worden geanalyseerd. GA kan gratis worden gedownload van internet (www.growthanalyser.org). Mede daardoor wordt GA nu in vele landen over de wereld gebruikt voor registratie van patiënten door individuele artsen alsmede voor landelijke registraties van normale en afwijkende groei bij kinderen (Figuur 11). De ontwikkeling van een netwerkversie voor ziekenhuizen is vrijwel gereed. In de herfst van 2006 zal versie 4.0 klaar zijn. De NGS is veel dank verschuldigd aan de programmeurs Sander Spaans, Remco Nabuurs, Ernst Lindoorn en de projectmanagers Job Heimerikx, Ronne Aarts, Jaap Pijbes, die altijd met veel enthousiasme en binnen de gestelde deadlines deze ontwikkelingen mogelijk maken.

Growth Analyser Junior: In september 2006 zal ook de zogenaamde Growth Analyser Junior gereed zijn, een elektronisch groeiboekje dat door de NGS in samenwerking met de programmeurs is ontwikkeld. Met dit elektronische groeiboek kan de groei en

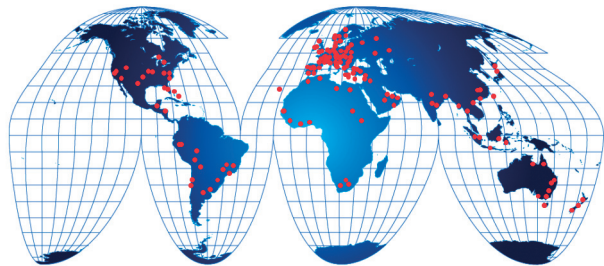


Figuur 10.

ontwikkeling van een kind worden bijgehouden, door de ouders en ook door oudere kinderen. Het kan fungeren als een persoonlijk paspoort dat altijd bij de hand is. De groeigegevens kunnen gemakkelijk worden gebruikt in de gezondheidszorg omdat ze kunnen worden uitgeprint, gekopieerd in een elektronisch medisch dossier of ingevoerd in de Growth Analyser.

"In de groei" Meest recente ontwikkeling is het opzetten van een tijdschrift, "In de groei", dat naar verwachting eind 2006 rond zal zijn en 2x per jaar zal uitkomen. Naast vaste rubrieken over de normale ontwikkeling en groei van een kind, zal elk nummer een specifiek thema hebben, zoals bv groei en ontwikkeling van te klein geboren kinderen, chronische ziekten. Ouders kunnen gratis exemplaren verkrijgen tijdens hun bezoek aan het Consultatiebureau, de Jeugd Gezondheidszorg en kinderartsen. Tevens zal men het gratis kunnen downloaden van het internet, via de website van de NGS.

Growth Analyser wordt in de hele wereld gebruikt



Figuur 11.

Wetenschappelijk onderzoek

Het 3^e gebied betreft het onderzoek naar groei en ontwikkeling "in de breedste zin". Sinds een aantal jaren worden diverse studies verricht, met name binnen multicenter studies.

■ HYPOPIT studie

Laura de Graaff, arts-onderzoeker/promovendus, verricht genetisch onderzoek bij alle Nederlandse kinderen en jong volwassenen met een aangeboren ernstig tekort aan GH, dat al of niet gecombineerd is met uitval van andere hormonale assen en/of een aangeboren afwijking van het hypothalamus en/of hypofyse gebied. Zij zoekt naar afwijkingen in het GH gen en in de genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de hypothalamus en hypofyse.

■ SGA studie

Danielle van der Kaay, arts-onderzoeker/promovendus, verricht klinisch en genetisch onderzoek bij te kleine pubers die te klein waren bij de geboorte. Zij evalueert de effectiviteit en veiligheid van GH-behandeling in combinatie met uitstel van puberteit en kijkt ook naar risicofactoren voor ziekten als DM type II. Zij werkt samen met Jolanda van Houten, research-medewerker.

■ Prader Willi studie

Kinderen met PWS hebben stoornissen in de groei, ontwikkeling en regulatie. Bij hen treedt dit op ten gevolge van een afwijking in chromosoom 15. Op jonge leeftijd zijn de kinderen opvallend hypotoon (slap) en kunnen zij slecht drinken. Vanaf de leeftijd van ongeveer 3 jaar ontstaat een enorme eetlust (vraatzucht) en dus ernstig overgewicht indien de ouders de voedingsinname niet in de hand houden (bv op leeftijd van 8 jaar al 100 kg). Andere symptomen zijn: kenmerkend gezicht en kleine handen, erg weinig spierontwikkeling, lage lichaamstemperatuur, hoge pijndrempel, ernstige driftbuien, een psychomotele achterstand, kleine lengte met soms tekort aan GH, en bij een aantal kinderen autistisch gedrag. Vele symptomen passen bij een hypothalamische afwijking. Uit buitenlands onderzoek was bekend dat GH-behandeling een positief effect had op de groei en een vermindering van het vetgehalte gaf, maar verder was er nog vrij weinig bekend. Tevens werd bekend dat PWS individuen een verhoogde kans op overlijden hebben, vaak geheel onverwacht. De jaarlijkse mortaliteit (overlijden) bedraagt 3%. Sinds 2002 wordt vanuit de Nederlandse Groeistichting een groot landelijk onderzoek verricht naar zowel de spontane als GH-gestimuleerde groei- en ontwikkeling van kinderen met het Prader Willi syndroom. Deze studie is een schoolvoorbeeld van een multicenter studie, waarin wordt samengewerkt met behandelend kinderartsen in den lande, diëtistes, fysiotherapeuten, PWS oudervereniging en experts op diverse medische gebieden.

Deze landelijke studie wordt uitgevoerd door een vast team bestaande uit Dederieke Festen, arts-onderzoeker/promovendus, Roderick De Lind van Wijngaarden, onderzoeker/promovendus, Marielle van Eekelen, research verpleegkundige en Maaïke Wevers, kinderpsycholoog. Prof. Sten Drop, Prof. Jan Maarten Wit en Dr. Bartho Otten zijn de medeonderzoekers binnen de projectgroep.

Er zijn nu bijna 100 kinderen in de studie geïnccludeerd. PWS kinderen blijken tijdens hun slaap een significant hoger aantal apneu's (tijdje stoppen van ademhaling) te hebben, gemiddeld 5,5 keer per uur. Preliminaire (eerste) resultaten laten zien dat GH-behandeling ook bij PWS kinderen niet alleen effect heeft op de groei in cm's, maar ook resulteert in een betere lichaamssamenstelling (Figuur 12), een betere psychomotore ontwikkeling bij zowel peuters als kinderen, minder gedragsproblemen en zelfs enige daling van het aantal apneu's in de nacht. De resultaten van deze studie zullen zeker bijdragen aan de zorg voor deze kwetsbare kinderen. In de komende jaren dient vervolgonderzoek te worden geïnitieerd om de zorg voor de jong volwassen PWS patiënten te waarborgen.

Een jongen met Prader Willi syndroom - vóór en na 1 jaar GH-behandeling



Figuur 12.

Daarnaast wordt op verzoek van de Adviesgroep Groeihormoon een aantal landelijke studies door medewerkers van de NGS gecoördineerd en uitgevoerd. In die gevallen is een of zijn meerdere van mijn collega's projectleider. Alle studies vinden plaats in nauwe samenwerking met leden van de Adviesgroep Groeihormoon en kinderartsen in het land. Die samenwerking is onontbeerlijk voor het verkrijgen van evidenced-based resultaten. De NGS is als onafhankelijk instituut zeer geschikt om landelijke, patiëntgebonden studies in meerdere centra te verrichten, zeker indien lange-termijn

gevolgen worden onderzocht. In zijn inaugurele rede op 18 december 2002, stelde Prof. Martin Offringa, kinderarts en hoogleraar Klinische Epidemiologie, dat het klinisch onderzoek in de kindergeneeskunde in Nederland te versplinterd is en dat we meer in samenwerkingsverbanden zouden moeten werken¹⁷. Citaat op bladzijde 28: "Dat het hier (Nederland) kan, bewijst het succes van de Nederlandse Groeistichting en hun schitterende onderzoek naar de effecten van de toediening van groeihormoon in de afgelopen 15 jaar".

In de komende jaren zal de NGS ook proberen om financiering te verkrijgen voor meer fundamenteel onderzoek naar prenatale en postnatale groei.

Conclusies

Ik hoop dat ik in deze lezing duidelijk heb gemaakt dat GH en groeifactoren betrokken zijn bij de groei en ontwikkeling van allerlei organen en weefsels (inclusief hersenen). Zij bevorderen dus niet alleen de lengtegroei in cm's. Tezamen met andere hormonale en immunologische systemen vormen zij een integraal onderdeel van de regulatiesystemen in ons lichaam, niet alleen in een gezond lichaam maar ook tijdens acute en chronische ziekte.

De NGS is een unieke organisatie, gekenmerkt door onafhankelijkheid, kennis, kwaliteit, wetenschap, het boven de verschillende partijen en ziekenhuizen staan en dienstverlening. Samenwerking met kinderartsen, ouders, de jeugdgezondheidszorg en wetenschappers in Nederland en ver daarbuiten, is daarbij essentieel.

Ik vind daarom een grote eer dat ik de eerste ben die de Leerstoel "Groeï en Ontwikkeling van het kind" in het Erasmus MC mag bekleden. Ik zal alles doen wat in mijn vermogen ligt om de doelstellingen van de Nederlandse Groeïstichting zo goed mogelijk te verwezenlijken.

De NGS heeft met weinig middelen al veel bereikt. Toch blijft het opletten, want zij is helaas nog steeds financieel kwetsbaar. Teneinde de huidige activiteiten te continueren, en de NGS heeft de potentie om in de komende jaren nog verder uit te groeien tot een belangrijk centrum voor groei en ontwikkeling, moet er in de komende jaren hard worden gewerkt om huidige relaties in stand te houden en nieuwe bronnen van financiering te vinden.

Punten van zorg

Wetenschappelijk onderzoek behoort, naast zorg en onderwijs, tot de kerntaken van de academische centra. Toch is het zo dat patiëntgebonden onderzoek in de praktijk vaak geen prioriteit krijgt, zeker ten tijde van bezuinigingen. Men rekent naar mijn mening teveel op extramurale financiering die door de onderzoekers moet worden geregeld. In de afgelopen jaren is het verkrijgen van gelden via fondsen echter steeds moeilijker geworden, vanwege tegenvallende beurskoersen en allerlei bezuinigings-rondes. Er is sterke behoefte aan een lange-termijn onderzoeksstrategie met bijbehorende lange-termijn planning van investeringen in onderzoek binnen de academische centra.

Er is, in ieder geval binnen het Sophia kindziekenhuis, een groot gebrek aan ruimte om patiëntgebonden onderzoek te verrichten. Daardoor wordt het patiëntgebonden onderzoek belemmerd en leidt het tot onnodige frustraties bij patiënten en medewerkers. Ik hoop dat voortaan bij de meerjaren planning ook wordt meegenomen dat er ruimtes nodig zijn voor het verrichten van patiëntgebonden onderzoek, voor opslag van materiaal (vriesruimte en archief) en werkplekken voor arts-onderzoekers.

Het Erasmus MC biedt door haar vele researchdisciplines unieke mogelijkheden

voor gezamenlijke wetenschappelijke projecten. Multidisciplinaire samenwerking brengt wetenschappelijk onderzoek op een hoger niveau. Voor het Erasmus MC ligt er een taak om de samenwerking tussen de onderzoeksgroepen nog beter te faciliteren, zodat het minder afhankelijk wordt van de persoonlijke inzet van mensen. De wijze van beoordelen van wetenschappelijke output in de universitaire centra heeft volgens mij een remmend effect op samenwerkingsprojecten, zowel lokaal, landelijk als internationaal. Dit zal verbeteren indien wetenschappers ook voor een medeauteurschap worden beloond indien een publicatie is gebaseerd op onderzoek dat alleen door een goede multidisciplinaire samenwerking tot stand kon komen.

Dankwoord

Geachte toehoorders, ik wil mijn oratie graag afsluiten met een woord van dank. Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, de Decaan en de Voorzitter van de Raad van Bestuur, Prof. Hans Büller, voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik zal de mij opgedragen taak met maximale inzet uitvoeren.

Ik ben veel dank verschuldigd aan het Bestuur van de Nederlandse Groeistichting, en met name aan de voorzitter, de heer van Herrewegen, die de instelling van de nieuwe leerstoel in gang heeft gezet en mij heeft voorgedragen als beoogde hoogleraar Groei en Ontwikkeling. Zonder jou, Gerard, zou dit niet hebben plaatsgevonden. Ik zal alles doen wat in mijn vermogen ligt om de doelstellingen van de Nederlandse Groeistichting zo goed mogelijk te verwezenlijken.

Professor Bert van der Heijden, hoofd van de Kindergeneeskunde in het Sophia Kinderziekenhuis, ook jou dank ik voor het uitgesproken vertrouwen.

Dank aan Professor Leo van den Brande die mij in 1978 dringend adviseerde om te solliciteren naar een opleidingsplaats Kindergeneeskunde in het Sophia en die mij in 1997 benoemde als directeur van de Nederlandse Groeistichting.

Graag wil ik ook Professor Henk Visser danken voor de uitstekende opleiding die ik in het Sophia heb mogen ontvangen. Lange dagen, drukke jaren, "noblesse oblige". De endocrinologie poli's vond ik in 1978 al zeer aantrekkelijk.

Mijn collega's, Professor Sten Drop, Dr. Sabine de Muinck-Keizer en Dr. Annemieke Boot dank ik voor onze jarenlange samenwerking. Tezamen verzetten we veel werk: onderzoeksprojecten, zorg voor een grote groep patiënten en vele publicaties.

Professor Stijnen, beste Theo, bedankt voor de jarenlange goede samenwerking. Als er vragen zijn op statistisch gebied, dan is het fijn om te weten dat arts-onderzoekers en student-onderzoekers altijd een beroep kunnen doen op jou of een van de medewerkers van de Afdeling Biostatistiek.

Speciale dank gaat uit naar Gladys Zandwijken, arts-epidemioloog, binnen de NGS. Steun en toeverlaat binnen de NGS. Zonder jou zou de NGS er anders uit zien! De andere medewerkers binnen de NGS zullen het met mij eens zijn dat ik jou extra wil bedanken. Ook hen wil ik van harte bedanken voor de fijne samenwerking en de niet aflatende inzet voor de kinderen met groeistoornissen en hun ouders.

Beste arts-onderzoekers/promovendi, research verpleegkundigen en assistentes binnen het Sophia en de NGS, bedankt voor jullie inzet, het is een plezier om met jullie samen te werken! Op naar nog meer interessante resultaten.

Zonder medewerking van de collega kinderendocrinologen van de Adviesgroep Groeihormoon en collegae kinderartsen in den lande zijn multicenter studies niet mogelijk. Deze studies zijn uniek en internationaal "beroemd". Gelukkig zijn we in Nederland zo verstandig om in te zien dat op gebied van patientgebonden onderzoek alleen multicenter studies goede data kunnen voortbrengen. Graag wil ik iedereen van harte bedanken voor de jarenlange samenwerking.

Diverse stichtingen en fondsen hebben bijgedragen aan de vele studies vanuit het Sophia. Met name wil ik graag bedanken Nederlands Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), Diabetes Fonds Nederland, Revolving Fund, Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam, Nierstichting, Hartstichting, Bouwman stichting, Stichting de Drie Lichten. Tevens wil ik de volgende farmaceutische firma's bedanken voor hun jarenlange financiële steun aan onze "investigator responsible" studies en andere projecten die de zorg voor kinderen verbeteren: Novo Nordisk, Pfizer, en ook Eli Lilly en Ferring.

Lieve familie en vrienden, bedankt voor jullie warmte, vriendschap en voor jullie komst.

Lieve moeder, fijn dat u er vandaag bij kan zijn. U heeft samen met vader de basis gelegd waarop onze verdere ontwikkeling kon plaatsvinden. Bedankt!

Lieve Ben en Frederieke. Jullie zijn inmiddels volwassen geworden. Fijne, betrouwbare, sociale mensen die evenwichtig in het leven staan. Het is een voorrecht om zulke kinderen te hebben. Ik hoop vanuit het diepst van mijn hart dat het jullie in je verdere leven goed zal gaan.

Lieve Willem, 30 jaar geleden kwamen wij elkaar tegen in Oegstgeest, tijdens een cursus over ontwikkelingswerk. We hebben samen in Afrika gewerkt, veel meegemaakt. Ik ben je bijzonder dankbaar dat je me altijd hebt gesteund. Dat ik hier nu sta is mede aan jou te danken. Daarom draag ik deze rede aan jou op.

Zeer gewaardeerde aanwezigen, ik hoop dat ik u heb kunnen laten zien dat de groeihormoon/IGF-I as een cruciale rol speelt in vele processen, dat groei- en ontwikkeling ingenieuze processen zijn en vooral dat we eigenlijk nog maar aan het begin staan van een ontdekkingstocht, in dienst van een nog betere zorg voor het kind.

Ik dank voor Uw komst en voor Uw aandacht,
Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Clinical Pediatric Endocrinology. Edited by Charles Brook, Peter Clayton, Rosalind Brown. Blackwell Publishing, 2005.
- ² Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000; 47:316-23
- ³ Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74:901-910.
- ⁴ Hokken-Koelega ACS. Growth failure in children with renal disease: Incidence, pathophysiology and new perspectives with growth hormone therapy. Thesis Rotterdam. Erasmus University, 1994. ISBN 90-71-636-135.
- ⁵ Joosten K. Metabolic, endocrine and nutritional aspects of critically ill children. Thesis Erasmus University Rotterdam., 1999. ISBN 90-90-129-170.
- ⁶ Den Brinker M. Acute stress response in critically ill children. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2006. ISBN 90-56-770-462.
- ⁷ Hokken-Koelega ACS, De Ridder MA, Lemmen RJ et al. Children born small for gestational age: Do they catch-up? *Pediatric Research* 1995; 38: 267-271.
- ⁸ De Waal W. Influencing the extremes of growth: too tall – too small. Thesis Erasmus University Rotterdam, 1995. ISBN 90-90-092-056.
- ⁹ Lakeman I. Growing pains? Thesis Erasmus University Rotterdam, 1995. ISBN 90-75-584-040.
- ¹⁰ Sas Th. Long-term growth hormone treatment in two growth disorders. Thesis Erasmus University Rotterdam, 1999. ISBN 90-75-561-032.
- ¹¹ Van Pareren Y. Added centimetres and their repercussions. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2006. ISBN 90-90-203-451.
- ¹² Arends N. Short SGA children: Etiological aspects, metabolic consequences and effects of GH treatment. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2003. ISBN 90-67-340-596.
- ¹³ Boonstra V. Short children born small for gestational age (SGA): Adrenarche, pubarche, gonadal function, pubertal development, food intake, quality of life and effects of growth hormone treatment. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2006. ISBN 90-56-773-365.
- ¹⁴ Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36:62-7
- ¹⁵ www.groeistichting.nl
- ¹⁶ www.growthanalyser.org
- ¹⁷ Offringa M. Meten en wegen. Oratie Universiteit van Amsterdam, 2002. ISBN 90-56-292-765.